

분자 유전학적 방법으로 진단된 선천성 근육긴장성 이영양증 환자의 임상 양상

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아과학교실, 진단검사의학교실*

남숙현 · 손영배 · 이보련 · 이지훈 · 기창석* · 이문향

Clinical characteristics of congenital myotonic dystrophy diagnosed by molecular genetic method

Sook Hyun Nam, M.D., Young Bae Son, M.D., Bo Lyun Lee, M.D., Jeehun Lee, M.D.,
Chang-seok Ki, M.D.* and Munhyang Lee, M.D.

Department of Pediatrics and Laboratory medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University school of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : We performed this study to investigate the perinatal and developmental features of the patients with congenital myotonic dystrophy (CDM) confirmed by the molecular genetic method and the clinical characteristics of their mother, and to identify the relation between the number of CTG repeats and the clinical severity.

Methods : A retrospective review of the medical records and the results of the dystrophin protein kinase (DMPK) gene test was done for the patients who were confirmed as CDM through gene analysis from January 2001 to September 2006.

Results : All of the eight patients (male 2, female 6) showed moderate to severe degree of perinatal distress and feeding difficulty associated with profound hypotonia. Three patients had the history of polyhydramnios and two patients had equinovarus deformity. The developmental milestones were delayed in all patients, which improved gradually with age. All of their mothers demonstrated myotonic symptoms and typical myopathic face. The number of CTG repeats in DMPK gene analysis ranged 1,000-2,083, and there was no significant correlation between the number of CTG repeats and the time of walking alone.

Conclusion : All patients with CDM presented with severe hypotonia in perinatal period, and developmental delay thereafter, which were improved with age. All of their mothers manifested myotonic symptoms with typical myopathic face, and the identification of such features greatly contributed to the diagnosis of the patients. The number of CTG repeats had no significant influence on the motor development. (*Korean J Pediatr* 2007;50:868-874)

Key Words : Congenital myotonic dystrophy, Polyhydramnios, Equinovarus, Hypotonia, Myotonic dystrophy protein kinase, Trinucleotide repeats

서 론

근육긴장성 이영양증(myotonic dystrophy, dystrophin myotonia, DM)은 근육긴장증(myotonia)과 진행성 근력 약화를 특징으로 하는 상염색체 우성으로 유전되는 질병이다. 이 질환은

근육과 관련된 증상과 함께, 심장, 눈, 내분비기관, 소화기관, 그리고 중추신경계 등 여러 기관의 이상을 초래하는 특징을 가진다^{1,2)}. 원인 유전자에 따라 1형 및 2형 근육긴장성 이영양증(DM type 1, 2, DM1, DM2)으로 분류된다. DM1은 Dystrophin Myotonia Protein Kinase(DMPK)를 부호화하는 19번 염색체에 존재하는 유전자의 3' 비전사 부위에서 CTG(cytosine, thymine, guanine) 삼핵산이 비정상적으로 증가하여 발현되며, DM2는 3번 염색체의 장완(3q21)에 위치하는 zinc finger protein 9(ZNF9) 유전자의 intron 1의 CCTG 사염기의 불안정한 확장에 의해 발생한다. 이중 DM1은 발병 연령에 따라 매우 다양한

접수 : 2007년 6월 15일, 승인 : 2007년 7월 27일
책임저자 : 이문향, 성균관대의대 삼성서울병원 소아과학교실
Correspondence : Munhyang Lee, M.D.
Tel : 02)3410-3539 Fax : 02)3410-0043
E-mail : mhlee@smc.samsung.co.kr

임상양상을 나타내므로, 선천성, 유년기 발병형, 성인기 발병형, 그리고 지연 발병형 혹은 무증상형 등으로 분류된다^{3,4)}.

선천성 근육긴장성 이영양증(congenital myotonic dystrophy: CDM)은 근육긴장증이나 근력 약화를 주된 특징으로 하는 성인기 발병형과는 달리, 출생 전부터 태아 움직임의 저하, 양수 과다증, 내반침족(equinovarus, talipes) 변형 등의 증상을 보이고, 출생 시에는 심한 호흡곤란으로 심폐 소생술 후 인공호흡기의 적용을 받는 경우가 많으며, 이후 수유곤란과 발달지연 등의 증상을 나타낸다. 이러한 임상 양상으로 늘어지는 아이 증후군(floppy infant syndrome)이 의심되는 환자에서 감별해야 할 질병의 하나로 생각되고 있다⁴⁾. 1992년 19번 염색체의 장완(19q13.3)에 위치하는 DMPK 유전자의 CTG 서열반복의 비정상적인 확장에 의하여 발병하는 기전이 확인되어, 현재는 이를 이용한 분자 유전학적 진단이 이루어지고 있다^{3,5-8)}.

국내에서도 분자 유전학적 방법으로 진단된 선천성 근육긴장성 이영양증의 증례 보고들은 있으나⁹⁻¹¹⁾, 환자들의 주산기 및 영아기의 구체적인 임상양상, 가족력 및 어머니의 증상과 진찰 소견에 대한 자세한 분석은 아직 보고되어 있지 않다.

이에 저자들은 분자유전학적 방법으로 확진된 선천성 근육긴장성 이영양증 환자와 환자 어머니들의 임상양상을 분석하여, 진단에 도움이 될 수 있는 특징적인 소견을 확인하고, DMPK 유전자의 CTG 서열반복 수와 임상양상의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2001년 1월부터 2006년 9월까지 삼성서울병원 소아과에서 임상적으로 CDM이 의심된 환자 중, DMPK 유전자 검사로 확진된 환자 8명을 대상으로 하였다.

2. 임상 분석

환자들의 주소, 주산기 병력, 발달력, 가족력, 그리고 진찰 소견 등에 대하여 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 그리고 환자 보호자와의 전화설문을 통하여 발달력 등에 대한 추가정보를 확보하였다.

3. DMPK 유전자 검사

1) 검체 처리 및 DNA 추출(Promega DNA Extraction kit 사용)

환자의 말초혈액(whole blood) 9 mL를 EDTA tube에 채혈하여 Promega DNA Extraction kit을 사용하여 분리하였다. 분리된 DNA를 TE 완충액(buffer)에 녹인 후 냉장보관 하였다.

2) PCR을 이용한 삼염기 반복서열수의 검출

말초혈액에서 추출한 genomic DNA에서 근육긴장성 이영양

증 유전자의 삼염기 서열반복을 증폭하기 위해 DM1a primer (5'GGAGGATGGAACACGGACGG3'), DM2 primer (5'GAA GGGTCCTTGTAGCCGGAA3')을 이용하여 PCR을 하였다. 반응 혼합물은 genomic DNA를 주형으로 하고, primer DM1a, DM2와 2.5 mM dNTP 4 μ L, formamide 1.5 μ L, PCR reaction buffer with MgCl₂ 10 \times conc.(Roche, Indiana, USA) 5 μ L, Taq DNA polymerase 0.5 μ L의 조성으로 50 μ L가 되도록 하였다. 위와 같이 만든 반응 혼합물을 96 $^{\circ}$ C에서 5분간 변성(pre-denaturation) 후 96 $^{\circ}$ C에서 30초간 변성(denaturation), 60 $^{\circ}$ C에서 30초간 annealing, 72 $^{\circ}$ C에서 45초간 확장(extension)의 순회 과정을 30회 반복하였다. 이후 3130X Genetic Analyzer (Applied Biosystem사, California, USA)를 통해 검사를 진행시켜 유전자 스캔 결과를 얻었다.

3) Southern blotting

PCR 방법으로 채취한 DNA에 EcoRI 효소로 처리한 후 0.8 % agarose gel에 전기영동 하였다. 전기영동에 의하여 분리된 DNA를 nylon membrane(HybondTM-XL, Amersham, Buckinghamshire, UK)에 옮긴 후 65 $^{\circ}$ C에서 rapid-hybridization buffer와 함께 보합결합(hybridization) 시켰다. Probe 표식은 random primer 방법으로 [α -P32]dCTP를 표식하여 보합결합에 사용하였다. 이후 16시간 이상 지나서, membrane을 씻고 자가방사 기록(autoradiography)을 얻었다.

3. 통계 분석

CTG 삼염기 서열반복 수와 환자의 발달지표 중 혼자 걷기 시기 사이의 연관성에 대한 통계 분석은 SPSS 13.0 for Windows (SPSS INC., USA)를 사용하였으며, Spearman 상관분석을 시행하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 규정하였다

결 과

1. 대상 환자의 특징

총 8명의 환자 중 남자는 2명, 여자는 6명이었다. 모든 환자는 타 병원에서 출생하였으며, 출생 후 전원되었거나, 퇴원 후 외래를 방문하였다. 진단 시 환자들의 연령은 7일에서 45개월(중앙값: 20.5개월)이었으며, 1-52개월(중앙값: 24.5개월) 동안 추적 관찰 되었다(Table 1).

2. 임상 양상

1) 주산기력 및 발달력

내원 시 환자들의 연령은 7일-29개월(중앙값: 6개월)의 분포였으며, 환자들의 주소는 발달지연, 수유곤란, 그리고 근육긴장장애 등의 순이었다. 발달지연을 주소로 내원한 환자는 5명이었으나, 모든 환자는 연령에 따라 다양한 정도의 발달지연을 나타내

었다(Table 1).

산전 진찰상 양수 과다증이 있었던 환자는 3명이었고, 태아 초음파검사서 내반침족이 확인된 환자는 없었으나, 내원 시 2명의 환자에서 확인되었다. 2명의 환자는 제태 36주에 미숙아로 태어났으며, 나머지 환자들은 만삭으로 출생하였다. 모든 환자들은 출생 당시 호흡곤란으로 인하여 신생아 중환자실에 입원하여 인공환기 혹은 산소공급 등의 치료를 받았으며, 중환자실 재원기간은 14-60일(중앙값: 35일)이었고 모두 호전되어 퇴원하였다. 모든 환자들은 다양한 정도의 수유곤란 증상을 보였으며, 증상이 심했던 5명은 7-60일(중앙값: 30일)간 경관 수유를 하였고, 이후 호전되어 경구 수유로 전환되었다. 설문에 의하면, 환자의 부모들은 퇴원 후에도 수유 시 환자들의 흡입력이 약하다고 느꼈으나, 점차 호전되어 대체로 이유식을 시작하는 시기부터는 수유에 별다른 어려움을 겪지 않았던 것으로 조사되었다(Table 2).

발달력에서 목 가누기는 6-15개월(N=8, 중앙값: 9개월)에 가능하였고, 혼자 걷기는 18-39개월(N=5, 중앙값: 20개월)에 가능하였다(Table 3). 설문에 따르면, 환자들의 운동발달 지연은 연령이 증가할수록 호전되기는 하나, 정상 수준에는 미치지 못하는 것으로 조사되었다. 최종 추적관찰 시의 연령이 만 4세 이상이었던 4명의 환자 3, 4, 5, 8은 4세 이상이 되었을 때 평상시의 움직임은 또래와 비슷하였으나, 달리기 등의 경쟁에서는 우수하지 못한 것으로 생각되었다. 언어발달에서는 객관적인 방법을 이

용한 언어평가와 지능검사를 받은 환자는 없었으며, 모든 환자에서 구음장애가 특징인 표현 언어의 발달지연이 있었으며, 언어 이해력은 또래와 큰 차이가 없는 것으로 조사되었다.

2) 진찰 소견

모든 환자들은 항상 입을 벌리고 있으면서 무표정한 얼굴 모습을 하고 있었으며, 텐트모양의 입술, 높은 구개, 그리고 작고 약한 울음 소리 등의 소견을 보였다. 최초 내원 시 근육긴장증을 보이는 환자는 없었으나, 환자 3은 추적관찰 중 생후 약 45개월 경 엄마와 악수를 하고 나서 손이 잘 펴지지 않는 파악 근육긴장증(grip myotonia)을 나타내었다.

Table 1. Age and Chief Complaints of the Patients

Patient	Sex	Age at diagnosis	Follow-up duration	Chief complaint
1	F	7 d	24 m	Poor sucking power
2	F	2 m	25 m	Hypotonia, poor oral feeding
3	F	45 m	48 m	Hypotonia
4	M	30 m	46 m	Poor head control
5	M	38 m	52 m	Poor head control
6	F	12 m	4 m	Poor head control
7	F	10 m	1 m	Unable to sit alone
8	F	29 m	19 m	Unable to walk alone

Abbreviations : F, female; M, male; d, days; m, months

Table 2. Perinatal History of the Patients

Patient	GA	Perinatal problem	Duration of NICU care (days)	O2/Ventilator	Feeding difficulty	Duration of tube feeding (days)
1	Term		14	Yes	Present	15
2	Term		30	Yes	Present	-
3	Term	MAS	14	Yes	Present	7
4	36 wk		60	Yes	Present	60
5	Term	PHA	18	Yes	Present	30
6	Term	PHA, MAS	40	Yes	Present	60
7	Term		49	Yes	Present	-
8	36 wk	PHA	60	Yes	Present	-

Abbreviations : GA, gestational age; wk, weeks; MAS, meconium aspiration syndrome; PHA, polyhydramnios

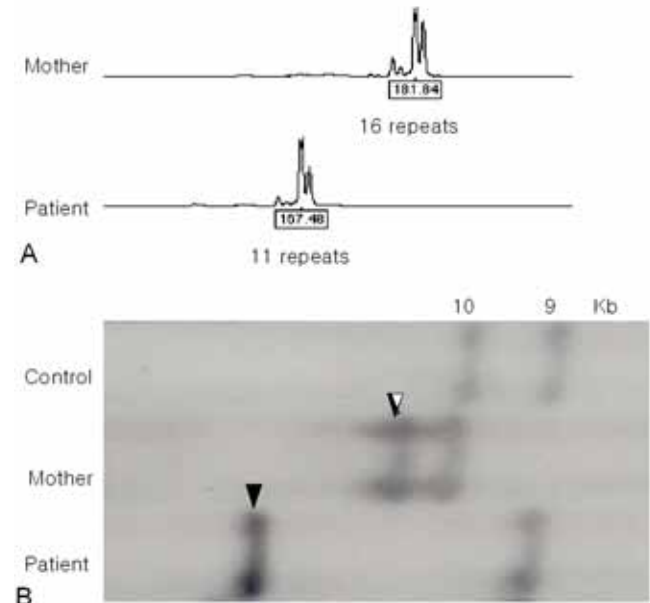


Fig. 1. Representative results of PCR and Southern blot analysis in patient 1. (A) PCR amplification of the CTG trinucleotide repeats in the 3-UTR of the DMPK gene shows only one allele in the patient 1 (11 repeats) and the patient's mother (16 repeats), respectively. (B) Southern blot analysis demonstrates abnormally expanded alleles in the patient (filled arrowhead; -1,267 repeats) and the patient's mother (open arrowhead; -400 repeats). Normal 9 and 10 Kb bands are observed in a normal control.

Table 3. Motor Development and the Number of CTG Repeats of the Patients

Patient	Current age (months)	Hypotonia on neonatal period	Age of head control (months)	Age of walking alone (months)	Number of CTG repeats
1	24	+	9	19	1,267
2	28	+	15	Not yet	1,400
3	64	+	6	18	1,667
4	53	+	12	36	1,300
5	56	+	8	20	1,667
6	30	+	9	FL*	2,083
7	35	+	7.5	FL†	1,000
8	49	+	12	39	1,714

*Follow-up until the age of 16 months, †Follow-up until the age of 11 months. Abbreviation : FL, follow-up loss

환자들의 진단 전에 근육긴장증이나 근력약화를 주소로 병원을 방문한 적이 있는 어머니는 없었으나, 문진 상 모든 어머니는 근육긴장증의 병력을 가지고 있었으며, 진찰 상, 모두 얼굴이 길고, 양 볼이 움푹 패이는 등의 특징적인 얼굴 모습을 보였으며, 힘을 주어도 눈을 꼭 감을 수가 없었다. 모든 어머니들에서 뚜렷한 파악 근육긴장증과 혀의 근육긴장증(tongue myotonia)을 확인할 수 있었으며, 환자 8의 가계에서, 어머니의 여자 형제 3명의 파악 근육긴장증 병력을 확인할 수 있었다.

3. 유전자 검사 결과

DMPK 유전자의 CTG 삼염기 서열반복 수가 1,000-2,083 (중앙값: 1,533.5)이었으며(Table 3), 서열반복 수와 혼자 걷기가 가능한 시기 사이의 유의한 상관관계는 없었다($P=0.493$). 환자 2의 경우는 환자의 언니에 대해서도 유전자 검사를 실시하였으며, 환자의 언니는 CTG 서열반복 수가 830, 동생은 1,400이었다. 언니는 신생아기에 경미한 근육긴장저하 증상이 있었으나 호전되었으며, 이후 현재까지 다른 증상은 없었으나, 환자는 출생 당시부터 심한 근육긴장저하, 수유곤란, 발달지연 등의 증상을 보였다. 환자 1은 어머니와 환자 모두 DMPK 유전자 검사를 실시하였으며, 어머니는 자각 증상은 없었으나 진찰 상 파악 근육긴장증이 있었고, 환자는 출생 직후부터 근육긴장저하와 수유곤란 등의 증상이 있었다. 어머니는 CTG 서열반복 수가 400, 환자는 1,267이었다(Fig. 1).

고 찰

근육긴장성 이영양증은 근육긴장증과 근력 약화 등의 증상과 부정맥, 심근병증, 당뇨, 백내장, 그리고 정신 지체 등 근육 이외의 다양한 기관과 연관된 증상을 동시에 나타내는 퇴행성 질환이다. 이 질환과 연관된 유전자 결함에 따라, 19번 염색체의 DMPK 유전자의 CTG 삼염기 서열반복의 불안정한 확장에 의해 나타나는 DM1, 3q21 zinc finger protein 9 유전자의 CCTG 사염기 서열반복의 비정상적인 확장에 의해 발병하는 DM2, 그리고 이러한 유전자의 이상은 없으면서 임상적으로 유사한 특징

을 보이는 근위성 근육긴장성 근육병증(proximal myotonic myopathy, PROMM), 혹은 근위성 근육긴장성 이영양증(proximal myotonic dystrophy)으로 분류한다¹². DM1에 포함되며 출생 시 발병하는 CDM은 3,500명 중 1명의 빈도로 발생하며, 주산기부터 증상이 시작되어 출생 시 심한 호흡곤란 등의 증상이 발생한다³.

전형적인 성인기 발병형 근육긴장성 이영양증 환자의 주 증상은 근육긴장증과 근력 약화이나, CDM의 경우에는 근육긴장저하와 연관된 특징적인 증상을 나타낸다. 즉, 출생 전에는 양수 과다증, 태동의 저하, 그리고 50%에서 내반침족 등의 증상을 보이며, 일부는 모체 자궁 근육의 이상 및 양수 과다증으로 인하여 조산으로 태어난다. 출생 직후에는 심한 근육긴장저하로 인하여 신생아 가사, 호흡곤란, 늘어짐과 수유 곤란 등의 증상을 보이게 되며, 양측성 내반침족, 양측성 얼굴 근육의 약화, 텐트모양의 입과 높은 구개 등의 외형상의 특징과 작은 울음소리 등의 증상을 나타낸다^{2-4, 13}.

본 연구에서, 환자들은 발달지연, 수유곤란, 그리고 늘어짐 등 근육긴장 저하와 연관된 증상을 주소로 내원하였다. 3명의 환자는 산전 초음파상 원인을 알 수 없는 양수 과다증의 병력이 있었으며, 2명의 환자에서 산전에는 발견되지 않았으나 출생 후 내반침족이 확인되었다. 모든 환자는 출생 직후 주산기 가사와 호흡곤란으로 산소를 공급받거나 인공환기 치료를 받았고, 수유곤란의 병력이 있어 CDM의 전형적인 근육긴장저하와 연관된 증상을 확인할 수 있었다.

CDM 환자에서 발생하는 호흡기계 합병증의 기전은 횡격막 및 늑간 근육의 약화와 태아기의 호흡운동 저하로 인한 폐의 미성숙에 기인하는 것으로 알려져 있으며, 출생 시 심한 호흡곤란으로 인공환기가 필요한 경우가 매우 흔하다. 대부분의 경우 약 4주 동안 인공환기의 적용을 받으면 인공 호흡기 이탈이 가능해지며, 이 시기가 지나도 호흡기 이탈이 되지 않으면 사망률이 높은 것으로 알려져 있다³. 호흡기 이탈 후에도 빈번한 호흡기계 감염이나 잦은 흡인이 문제가 되나, 이러한 호흡기계 문제도 서서히 호전되는 것으로 알려져 있다^{3, 4}. Roig 등¹⁴의 연구에 의하면, 전체 18명의 환자 중 12명에서 출생 후 호흡곤란이 확인

되었고, 이 중 2명이 사망하였으며, 나머지는 신생아기 이후 호흡기 증상이 호전되었다. 또한 9명의 환자에서 신생아기 및 영아기에 수유곤란이 있었고, 연령이 증가하면서 호전되었으나, 1명의 환자는 흡인성 폐렴으로 사망하였다. 본 연구에서는 대상 환자 8명 모두 신생아기에 호흡곤란과 수유곤란이 있었으며, 흡인과 관련된 합병증 없이 시간이 경과하면서 호전되었다.

선천성 근육긴장성 이영양증의 주된 특징인 근육긴장저하가 발생하는 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. Furling 등¹⁵⁾은 DMPK 발현의 감소와 근세포 내의 myosin, 특히 slow myosin의 분화가 관련이 있을 가능성을 제안하여 CDM 환자에서 근육긴장 저하는 태아기부터 DMPK 유전자 발현의 감소와 근세포 분화에 장애에 의하여 발생한다고 제시하고 있다.

CDM 환자들은 연령이 증가함에 따라 근육긴장저하는 점차 호전되고 서서히 근육긴장증이 발생하게 되는데, 이와 같이 근육긴장증이 발생하는 기전은 아직 잘 알려져 있지는 않으나, CTG 서열반복에 의해 발생한 비정상적인 RNA splicing으로 인하여 근육세포의 염소이온채널(chloride channel-1)의 활성도가 감소하여 발생하는 것으로 설명되고 있다¹⁶⁾.

Schara 등³⁾은 CDM 환자들이 출생 후에 심한 근육긴장저하를 보이지만, 3-4세 이후에는 호전되며, 연령이 증가하면서 안면근육의 약화가 점차 뚜렷하게 나타나게 된다고 보고하였다. 본 연구에서 모든 환자들은 혼자 걷기까지 현저한 발달지연을 보였으나, 4세 이상까지 추적 관찰된 4명의 환자에서는 나이가 들수록 점차 운동발달이 호전되는 따라잡기 현상을 확인할 수 있어 위와 유사한 결과를 보였다.

이와 같이 운동발달은 점차 호전되는 반면, 정신지체와 학습장애는 학령전기부터 주요한 문제가 되며 정신지체의 발생은 다양한 정도로 보고되고 있으며, Roig 등¹⁴⁾은 다양한 정도의 정신지체가 70% 이상 보인 결과를 보고하였다. 그러나 환자의 일부는 정상 지능을 가지며, 이러한 경우 근육긴장도 저하와 연관된 언어발달지연으로 인하여 정신 지체로 오인될 수 있으므로 언어와 지능에 대한 적절한 평가가 필요하다^{1, 3, 4)}. 정신 지체가 있는 것으로 확인된 환자들에 대하여 조기에 적절한 교육을 실시하는 것이 환자의 사회적 적응과 삶의 질의 향상에 중요하다⁹⁾. 본 연구에서는 언어발달에 대하여 객관적인 검사를 시행한 경우는 없었으나, 대체로 언어 이해력보다 구음 장애와 연관된 표현언어의 발달 지연을 호소하는 경우가 대부분이었다. 또한 최종 추적 시 환자들의 연령이 37.5개월(중앙값, 11-58개월)로 지능검사는 실시하지 않은 상태이며, 향후 언어와 지능에 대한 평가와 치료가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서는 CDM이 의심되는 환자들의 어머니를 진찰하는 것이 임상진단에 주요한 단서가 되었다. 모든 환자의 어머니들은 전형적인 근병증의 얼굴 모습을 보였고, 진찰 시 파악 근육긴장증과 혀의 근육긴장증을 확인할 수 있었다. Dubowitz^{17, 18)}는 CDM 환자의 어머니들이 평소에는 자각하지 못하는 근육긴장증을 가지고 있으며, 진찰 시에 이를 확인할 수 있었다고 보고하

여 본 연구와 동일한 결과를 보고하였다.

한편, 본 연구에서 환자들이 CDM으로 진단되기 전에 DM1으로 확인된 어머니는 없었다. 두 명의 환자(환자 2와 4)는 두 번째 임신이었으며, 나머지 경우는 초산이었다. 두 번째 임신이었던 환자 2의 경우는 언니가 CTG 서열반복 수가 830이었고, 출생 후 경미한 근긴장저하 이외의 증상은 없었으며, 환자 4는 처음 태어난 형제가 출생 3일째에 뚜렷한 원인을 밝히지 못하고 사망하였다. 즉, 환자들의 어머니 중 초산부 뿐만 아니라 경산부였던 경우도 산전 진찰 시 DM1으로 진단된 경우는 없었고, 모두 환자와 함께 진단되었다. 이와 같이 조기진단이 이루어지지 않은 이유는, 첫째, 환자 어머니들이 일상생활에 지장이 없는 경미한 근육긴장증과 근력약화의 증상을 가지고 있어 이를 주소로 병원을 방문하지 않았으며, 둘째, 산전진찰에서 DM1의 특징적인 얼굴모습이 확인되지 않았던 연유로 사료된다. Rudnik-Schoenborn 등¹⁹⁾에 의하면 DM1 산모 중 16%만이 임신 전에 진단을 받았고, 39%는 첫 번째로 출산한 자녀가 CDM으로 진단된 것이 산모에 대한 진단의 계기가 되었으며, 나머지는 출산 후 자녀의 성장과정 중 나타난 임상양상이나, 가족력에 의해 진단된 경우였다. 저자들은 산전초음파에서 원인을 알 수 없는 양수과다증, 내반첨족, 그리고 태동의 감소가 있는 경우, DM1을 감별진단에 포함하여 산모의 얼굴모습, 근육긴장 및 근력약화의 증상을 살펴보는 것이 산전 진단과 산모의 진단에 매우 중요하다고 생각한다.

근육긴장성 이영양증은 멘델의 유전양식과는 다른 특이한 유전학적 특징을 가진다. 첫째, 아버지보다 어머니를 통하여 유전되었을 때 증상이 더 심하게 나타나며, 선천성 근육긴장성 이영양증의 경우는 어머니에 의해서만 유전된다(maternal transmission bias)²⁰⁻²²⁾. 본 연구에서는 모든 환자의 어머니가 임상적으로 근육긴장증을 가지고 있어 이에 일치하는 결과를 보였다. 둘째 삼염기 서열반복 수가, 세대가 내려갈수록 증가하고 임상양상이 심해지는 '예견효과(anticipation)'의 특징을 가지고 있다^{6, 23, 24)}. 본 연구에서 환자 1은 CTG 서열반복 수가 어머니는 400, 환자는 1,267로 증가되어 있었고, 어머니의 증상은 경미한 근육긴장증을 가지고 있었으나 환자는 출생 시부터 호흡곤란이 있어 인공환기를 받고 수유곤란으로 인공영양을 받은 병력으로 세대간 예견효과를 확인할 수 있었다. 또한 본 연구에서는 환자 2의 경우, 환자의 언니는 신생아기의 경미한 근육긴장저하의 증상이 있었으나 이후 정상적인 발달을 보였고, 환자는 출생 당시부터 심한 근육긴장저하, 발달지연이 있었으며, CTG 서열반복 수는 각각 830, 1,400을 보여, 한 세대 내에서도 뒤에 출생할수록 CTG 서열반복 수가 늘어나는 것을 확인하여 형제간 예견효과가 나타날 수 있음을 추측할 수 있었다.

근육긴장성 이영양증은 DMPK유전자 내의 3' 비전사 영역에 존재하는 CTG 서열반복의 불안정한 확장으로 염색체구조에 변이가 유발되어 DMPK유전자 자체와 다른 유전자의 RNA splicing 조절을 담당하는 결합단백을 변화시켜 비정상적인 splicing을 일

오키고, 그 결과 기능이 없는 단백질이 생성되거나 단백질의 기능 변화를 초래하여 여러 기관에서 다양한 임상증상을 일으킨다고 설명되어지고 있다^{3,7,8)}. 정상인에서 이러한 CTG 서열반복 수는 5-37이나 환자에서는 80-4,000 이상의 분포를 보이며, 임상적으로 증상이 없는 환자는 50-100의 서열반복 수를 보인다^{3,25)}. Schara 등³⁾과 Day 등²⁶⁾의 보고에 의하면 서열반복 수가 400까지는 그 수가 증가함에 따라 환자의 임상양상이 심해지나 그 이상에서는 상관관계가 없다고 알려져 있다. 또한 선천성 근육긴장성 이영양증에서는 서열반복 수가 천 이상으로 증가하는 것으로 알려져 있다^{4,27)}. 본 연구에서 환자들의 CTG 서열반복 수가 1,000-2,083으로 증가되었고, 서열반복 수와 혼자 걷기가 가능한 시기간에는 유의한 차이를 보이지 않아, 이러한 연구와 유사한 결과를 나타내었다.

근육긴장성 이영양증 환자에서는 확장된 CTG서열이 다른 유전자의 RNA splicing에 관여하는 결합단백(binding protein)을 유리시켜 결과적으로 RNA splicing의 장애를 유발하여 DMPK 유전자 뿐만 아니라 다른 유전자의 발현에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 따라서 근육긴장증과 같은 근육의 증상뿐만 아니라 인슐린 저항성, 백내장, 심장기능이상, 저감마글로블린혈증, 지능저하 등의 증상을 보이게 된다²⁶⁾. 본 연구의 대상 환자에서는 상대적으로 추적관찰 기간이 짧아 이러한 증상을 확인할 수 없었으나, 향후 추적관찰을 통해 이에 대한 확인이 필요할 것으로 생각된다.

이 질환은 상염색체 우성으로 유전되어 가계 전체에 50%의 환자가 있을 가능성이 있으며, 질병의 유전적 특성상 증상이 없는 경우에도 시간이 갈수록 대를 거듭할수록 삼염기 서열반복 수가 증가하고, 증상이 조기에, 심하게 나타나므로, 환자를 진단하게 되면 모든 가족 구성원을 진찰하고 유전자 검사를 실시하는 것이 필요하다. 또한 임신을 계획하는 경우에도 산전진단의 필요성과 이환된 태아의 예후에 대한 정보를 제공하여야 한다. 최근에는 양수검사, 융모막 세포검사 및 태아혈액검사를 통한 산전진단이 가능해졌으며^{28,29)}, 산전진단을 통해 확인된 태아는 출생시 호흡기계 합병증으로 후유증이 발생할 가능성이 높으므로, 조산 및 호흡부전 등에 대해 적절한 대비를 하여야 한다. 뿐만 아니라 이러한 DM1 산모에서 분만 중, 마취에 의하여 발생할 수 있는 악성고열, 호흡 억제 등의 문제에 대비 하여야 한다¹⁹⁾.

이러한 결과로 환자의 산전진찰 소견을 바탕으로 산모의 증상을 살펴보는 것이 산전진단과 산모의 진단에 중요한 계기가 될 수 있음을 알 수 있었다. 또한 본 연구에서는 현재까지 알려진 세대간 예견효과 뿐만 아니라 형제간 CTG 서열반복의 증가를 관찰하여 형제간 예견효과를 추측할 수 있었으나, 한 환자에서만 관찰한 한계점을 지니고 있다. 본 연구는 환자들을 대상으로 후향적 분석을 시행하였으므로, 각 사례의 가계 전체에 대한 분석과 유전자 검사를 실시하지 않았으며, 발달단계에 대한 더욱 자세한 지표를 토대로 분석하지 못한 한계점을 지닌다. 또한 모든 환자들이 타 병원에서 출생하여, 산전진찰 및 산전 초음파 검사

결과 등 태아시기의 증상을 파악하는 데 한계가 있었다. 그리고 대상 환자 수가 적어 CTG 서열반복과 임상양상의 심한 정도간의 관계를 분석하는데 한계가 있었다. 향후 더욱 많은 환자를 대상으로, 장기간 추적 관찰하여 태아기의 임상양상을 파악하여 조기 진단에 이를 수 있는 단서를 확인하고, 연령에 따른 다양한 임상양상 및 전체 가계의 임상적 그리고 유전학적 진단 및 임상 증상의 특징 등에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목적 : 선천성 근육긴장성 이영양증(congenital myotonic dystrophy, CDM) 환자의 주산기 병력, 영아기 및 소아기의 증상, 그리고 환자 어머니의 임상양상을 확인하여, 임상진단에 도움이 될 수 있는 특징적인 소견과, DMPK유전자의 CTG 서열반복 수와 운동발달 관계를 확인하고자 하였다.

방법 : 2001년 1월부터 2006년 9월까지 삼성서울병원에서 DMPK 유전자 검사를 통해 CDM으로 확진된 환자 8명(남자 2명, 여자 8명)을 대상으로 의무기록과 DMPK 유전자 검사를 후향적으로 분석하였다.

결과 : 진단 시 환자들의 연령은 7일에서 45개월(중앙값: 20.5개월)이었으며, 환자들은 발달지연, 수유곤란, 그리고 근육긴장저하를 주소로 내원하였다. 3명의 환자에서 산전 초음파 상 원인 불명의 양수과다증이 확인되었다. 모든 환자에서 운동발달지연이 있었으며, 연령이 증가할수록 호전되었다. 모든 환자들의 어머니에서 전형적인 근병증의 모습과 근육긴장증을 확인하였고, 4명의 환자에서는 어머니 형제의 가족력을 확인하였다. DMPK유전자의 CTG 서열반복 수는 1,000-2,083(중앙값: 1,533.5)의 분포를 보였으며, 운동발달 중 혼자 걷기의 지연 정도와 유의한 상관관계는 없었다. 1명의 환자에서 세대간 예견효과를 확인하였다.

결론 : CDM 환자는 산전초음파에서 양수과다증, 내반침족, 태동의 저하 등의 소견을 보이고, 출생 후 근육긴장저하와 연관된 호흡곤란, 수유곤란, 그리고 발달지연 등의 증상을 나타낸다. 모든 환자들의 어머니는 특징적인 근병증의 외양과 근육긴장증을 가지고 있어, 산모에 대해 이러한 소견을 확인하는 것이 산전진단에 중요한 단서가 된다. CDM에서 근육긴장저하와 연관된 증상은 연령이 증가할수록 호전되며, DMPK 유전자의 CTG 서열반복 수와 운동발달 중 혼자 걷기 시기 간의 유의한 연관성은 없었다.

References

- 1) Harper PS, DG M. Myotonic dystrophy, in Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds): Myology (ed3). In. New York: NY, McGraw Hill Professional, 2004:1039-76.
- 2) Harper PS. Myotonic Dystrophy. 2nd ed. London : W.B. Saunders, 1989:13-78.
- 3) Schara U, Schoser BG. Myotonic dystrophies type 1 and 2:

- a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13:71-9.
- 4) Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jones D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: a review. *Muscle Nerve* 2005;32:1-18.
 - 5) Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science* 1992;255:1253-5.
 - 6) Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, Jr., King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256-8.
 - 7) New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). *Neurology* 2000;54:1218-21.
 - 8) Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992;69:385.
 - 9) Jung SH, Bang MS. Belated diagnosis of congenital myotonic dystrophy in a boy with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007;86:161-5.
 - 10) Kim SH, Kim EY, Park SK, Choi SJ, Lim SC. A Case of Congenital Myotonic Dystrophy Diagnosed by Molecular Genetics. *J Korean Soc Neonatol* 2006;13:194-8.
 - 11) Kim HK, Kim JH, Lee YA, Ko TS, Kim KS, Yoo HW, et al. A Case of Congenital Myotonic Dystrophy Diagnosed by Molecular Genetics. *J Korean Child Neurol Soc* 1998;5:356-60.
 - 12) Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: Emerging mechanisms for DM1 and DM2. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1772:195-204.
 - 13) Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:284-8.
 - 14) Roig M, Balliu PR, Navarro C, Brugera R, Losada M. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1994;11:208-13.
 - 15) Furling D, Lam le T, Agbulut O, Butler-Browne GS, Morris GE. Changes in myotonic dystrophy protein kinase levels and muscle development in congenital myotonic dystrophy. *Am J Pathol* 2003;162:1001-9.
 - 16) Lueck JD, Mankodi A, Swanson MS, Thornton CA, Dirksen RT. Muscle chloride channel dysfunction in two mouse models of myotonic dystrophy. *J Gen Physiol* 2007;129:79-94.
 - 17) Dubowitz V. Genetic counselling. *Neuromuscul Disord* 1992; 2:85-6.
 - 18) Dubowitz V. *Muscle Disorders in Childhood*. 2nd ed. London: WB Saunders Co, 1995:289.
 - 19) Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:44-53.
 - 20) Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1993;52:1164-74.
 - 21) Imbert G, Kretz C, Johnson K, Mandel JL. Origin of the expansion mutation in myotonic dystrophy. *Nat Genet* 1993; 4:72-6.
 - 22) Lavedan C, Hofmann-Radvanyi H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, et al. Myotonic dystrophy: size- and sex-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *Am J Hum Genet* 1993;52:875-83.
 - 23) Groenen P, Wieringa B. Expanding complexity in myotonic dystrophy. *Bioessays* 1998;20:901-12.
 - 24) Pearson CE, Nichol Edamura K, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005;6:729-42.
 - 25) Arsenaault ME, Prevost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology* 2006;66:1248-50.
 - 26) Day JW, Ranum LP. RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2005;15:5-16.
 - 27) Zerylnick C, Torroni A, Sherman SL, Warren ST. Normal variation at the myotonic dystrophy locus in global human populations. *Am J Hum Genet* 1995;56:123-30.
 - 28) Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudo M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn* 2007;27:68-72.
 - 29) Geifman-Holtzman O, Fay K. Prenatal diagnosis of congenital myotonic dystrophy and counseling of the pregnant mother: case report and literature review. *Am J Med Genet* 1998;78:250-3.